※※ 2011年11月改訂（第3版）
※ 2010年2月改訂

日本標準商品分類番号
87629

※※ 尖圭コンジローマ治療薬、日光角化症治療薬
※ 処方せん医薬品注）

ベセルナクリーム5%
BESELNA CREAM 5%
（イミキモド・クリーム剤）

承認番号	21900AMX01087000
薬価収載	2007年9月
販売開始	2007年12月
※※ 効能追加	2011年11月
国際誕生	1997年2月

貯　　法：凍結を避け、25℃以下で保存すること
使用期限：分包及び外箱に表示
注）**注意**－医師等の処方せんにより使用すること

【禁忌（次の患者及び部位には使用しないこと）】
1．本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2．尿道、腟内、子宮頸部、直腸及び肛門内（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

【組成・性状】

販売名	ベセルナクリーム5%
成分・含量	1包（250mg）中　イミキモド12.5mg
添加物	イソステアリン酸、ベンジルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、白色ワセリン、ポリソルベート60、モノステアリン酸ソルビタン、濃グリセリン、キサンタンガム、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル
色調・剤形	白色～微黄色・クリーム剤
識別コード	MO651（分包に表示）

※※【効能・効果】

●尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
●日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）

※※（効能・効果に関連する使用上の注意）
●日光角化症
1．顔面又は禿頭部以外の日光角化症に対する有効性及び安全性は確立していない。
2．日光角化症への本剤の使用にあたっては、真皮内浸潤性の有棘細胞癌でないことを確認すること。視診、触診による鑑別が困難な場合には、組織学的検査を実施すること。

※※【用法・用量】

●尖圭コンジローマ（外性器又は肛門周囲に限る）
疣贅部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。
●日光角化症（顔面又は禿頭部に限る）
治療部位に適量を1日1回、週3回、就寝前に塗布する。塗布後はそのままの状態を保ち、起床後に塗布した薬剤を石鹸を用い、水又は温水で洗い流す。4週間塗布後、4週間休薬し、病変が消失した場合は終了とし、効果不十分の場合はさらに4週間塗布する。

※※（用法・用量に関連する使用上の注意）
本剤の使用にあたっては、重度の炎症反応が局所にあらわれることがあるので次の点に十分注意すること。
●尖圭コンジローマ
1．本剤は外性器又は肛門周囲の疣贅にのみ使用し、それ以外の部位の疣贅には使用しないこと。
2．本剤塗布後6～10時間を目安に必ず洗い流すこと。（塗布時間の延長により、重度の皮膚障害があらわれやすくなる。）
3．本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。
4．本剤を疣贅に薄く塗り、クリームが見えなくなるまですり込むこと。
5．本剤の使用期間は原則として16週間までとすること。
●日光角化症
1．本剤塗布後約8時間を目安に必ず洗い流すこと。
2．本剤の連日塗布を避け、例えば月・水・金、あるいは火・木・土の週3回塗布とすること。
3．本剤は、治療部位（25cm²までを目安）に最大1包塗り、クリームが見えなくなるまですり込むこと。
4．4週間休薬後に効果不十分のため4週間の追加塗布及び経過観察を行った後にも効果が認められない場合は、さらなる本剤の塗布は行わずに他の適切な治療に切り替えること。

【使用上の注意】

※※ **1．重要な基本的注意**
(1) 塗布部位及びその周辺に重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれることがあるので、本剤を過量に塗布しないこと。また、塗布部位を絆創膏やテープ等で密封しないこと。
(2) 局所における重度の炎症反応に先行あるいは並行し、悪寒、発熱、筋肉痛等を呈するインフルエンザ様症状があらわれることがある。このようなインフルエンザ様症状があらわれた場合には使用の中止を考慮すること。
(3) 慢性移植片対宿主病（慢性GVHD）あるいは自己免疫疾患患者等の皮膚の炎症を悪化させることがある。症状の悪化が認められた場合には使用の中止を考慮すること。
(4) 本剤以外の薬剤治療後あるいは外科的治療後等、炎症所見がある際は、完全に回復するまで本剤は使用しないこと。（炎症を悪化させるおそれがある。）
(5) 免疫抑制患者に使用した場合の有効性は確立していないので、免疫抑制患者に使用した場合、期待する効果が得られないおそれがある。

(6)　日光角化症患者において、本剤使用中に、塗布前に認められなかった潜在性の日光角化症病変が治療部位で顕在化することがある。
(7)　本剤の使用にあたっては、事前に患者に対して次の点を指導すること。
1)　塗布部位及びその周辺に重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれやすくなるため、定められた「用法・用量」を守ること。
2)　治療の過程で塗布部位及びその周辺に紅斑、びらん、表皮剥離及び浮腫等が高頻度にあらわれる。重度の紅斑、びらん、潰瘍、表皮剥離等があらわれた場合には石鹸を用い、水又は温水で洗い流して本剤を除去し、直ちに医師等に相談すること。
3)　局所における重度の炎症反応に先行あるいは並行し、悪寒、発熱、筋肉痛等を呈するインフルエンザ様症状があらわれることがある。このようなインフルエンザ様症状があらわれた場合には医師等に相談すること。
4)　塗布部位及びその周辺に色素沈着あるいは色素脱失があらわれることがあり、これらの変化が永続する場合があること。
5)　本剤塗布（付着）部位が光線に曝露されると光線過敏性反応が生じることがある。本剤の使用後に、手指に残った薬剤又は誤って治療部位以外に付着した薬剤は石鹸を用い、水又は温水で洗い流すこと。

●尖圭コンジローマ
6)　女性患者において、本剤を腟口及び尿道口付近に塗布した場合、尿道口及びその周辺に疼痛や浮腫を生じ、排尿困難となることがあるため、腟口及び尿道口付近に塗布する際は、疣贅（ゆうぜい）部位にのみ塗布するよう注意すること。
7)　仮性包茎等の男性患者の包皮内の疣贅（ゆうぜい）を治療する場合、紅斑、びらん、表皮剥離及び浮腫等があらわれやすくなるため、毎日、包皮を反転させた上で包皮内を清潔に保つこと。
8)　セックスパートナーへの本剤の付着により、皮膚障害等が生じる可能性があるため、本剤を塗布した状態での性行為は避けること。

●日光角化症
9)　本剤による治療期間中は、休薬期間及び経過観察期間を含め、日焼けに対する感受性が増加している可能性があるため、塗布部位の光線への曝露を避けること。
10)　日焼けした場合には、日焼けに伴う炎症等が消失するまで本剤を使用しないこと。
11)　日光角化症は再発あるいは真皮内浸潤性の有棘細胞癌へ進展する可能性がある疾患であるため、本剤による治療終了後も、医師の診察を受けること。

※※　2．副　作　用

●尖圭コンジローマ
国内臨床試験において本剤を使用した64例中、53例（82.8％）に副作用が認められている。その主なものは紅斑（54.7％）、びらん（34.4％）、表皮剥離（32.8％）、浮腫（17.2％）等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛（28.1％）等の塗布部位反応であった。（承認時）
製造販売後の使用成績調査において、2,468例中552例（22.4％）に副作用が認められている。その主なものは紅斑（9.2％）、びらん（8.6％）、表皮剥離（0.8％）等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛（2.2％）、刺激感（1.3％）、瘙痒感（1.1％）等の塗布部位反応であった。（第6回安全性定期報告時）
海外臨床試験（273例）における主な副作用は、紅斑（60.7％）、びらん（30.4％）、表皮剥離（22.6％）、浮腫（14.4％）等の塗布部位の皮膚障害及び疼痛、瘙痒感等の塗布部位反応（43.6％）等であった。

●日光角化症
国内臨床試験において週3回本剤を使用した63例中、57例（90.5％）に副作用が認められている。その主なものは紅斑（68.3％）、痂皮（57.1％）、浮腫（46.0％）、落屑/乾燥（44.4％）、びらん/潰瘍（44.4％）、湿潤/滲出（39.7％）等の塗布部位の皮膚障害及び瘙痒感（27.0％）等の塗布部位反応であった。（承認時）

(1)　**重大な副作用**
1)　**重篤な潰瘍、びらん、紅斑、浮腫、表皮剥離等の皮膚障害**（頻度不明注)）
塗布部位及びその周辺に重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
2)　**排尿困難**（頻度不明注)）
女性において腟口及び尿道口付近に塗布した場合、尿道口及びその周辺の疼痛及び浮腫等により排尿困難となることがあるので、このような症状があらわれた場合には使用を中止し、適切な処置を行うこと。
注）海外の市販後における自発報告による副作用である。

(2)　**その他の副作用**
以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5％以上	5％未満	頻度不明
過敏症注)		湿疹	
皮膚（塗布部位）	紅斑、びらん	表皮剥離、落屑、乾燥、小水疱、亀裂、出血、硬結、丘疹、毛包炎、炎症、浮腫、湿潤、滲出、潰瘍、痂皮、異常感覚、不快感、疼痛、刺激感、瘙痒感	灼熱感、圧痛、刺痛、過敏、色素沈着、色素脱失、発疹、ピリピリ感、痤瘡、股部白癬、疣贅（ゆうぜい）の淡色化、擦過傷、感染、瘢痕、腫脹、つっぱり感、温感
その他		単純ヘルペス、頭痛、痔核の悪化、排便痛、アトピー性皮膚炎の悪化、リンパ節症、リンパ節炎、倦怠感、筋肉痛、悪心、下痢	めまい、発熱、関節痛、疲労、無力症、悪寒、食欲不振

注）このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

3．**妊婦・産婦・授乳婦等への投与**
妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ使用すること。
［妊娠中の使用に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）において20mg/kg/dayの経口投与により、母獣の摂餌量減少及び体重増加抑制による二次的な変化と考えられる胎児体重減少傾向及び骨化遅延が認められている。なお、動物実験（ラット、ウサギ）において催奇形作用は認められていない。］

4．**小児等への投与**
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

※※　5．**過量投与**
尖圭コンジローマ患者に対する海外の臨床試験において、塗布頻度の増加（連日塗布）により塗布部位の皮膚障害、塗布部位反応の頻度及び重症度が高くなり、また、塗布時間の延長（22～26時間塗布）により皮膚障害の重症度が高くなった。

手腕（国内未承認）の日光角化症患者に対する海外の臨床試験において、総曝露量の増加（1回2～6包で週5、週7回塗布）により、塗布部位の皮膚障害の頻度及び重症度が高くなった。

（参考：経口投与）

海外の経口投与での臨床試験において、イミキモド200mg（本剤16包に相当）投与後に発熱と嘔吐を伴う低血圧が認められたが、静脈輸液による水分補給によって回復した。

※※　6．適用上の注意

(1)　使用部位

1)　外性器又は肛門周囲以外の尖圭コンジローマに使用しないこと。

2)　顔面又は禿頭部以外の日光角化症に使用しないこと。

3)　眼、口唇及び鼻孔には付着させないこと。

4)　創傷面には使用しないこと。

(2)　使用時

使用直前に本剤を開封すること。なお、開封後の残薬は再使用せず廃棄すること。

(3)　使用後

本剤を治療部位に塗布した後、治療部位以外への付着を避けるため、石鹸を用い水又は温水でよく手指を洗うこと。

(4)　薬剤交付時

誤用（内服等）防止のため、薬剤の保管に十分注意させること。特に、小児の手の届かないところに保管させること。

(5)　その他

本剤の基剤として使用されている油脂性成分は、コンドーム等の避妊用ラテックスゴム製品の品質を劣化・破損する可能性があるため、これらとの接触を避けさせること。

※※　7．その他の注意

(1)　海外で実施された小児（2～12歳）の広範囲（体表面積の10％以上）に及ぶ伝染性軟属腫（国内未承認）を対象とした臨床試験において、白血球数減少及び好中球数減少が報告されている。

(2)　経皮投与によるマウス24ヵ月がん原性試験において、雄マウスに高用量を投与したとき、いずれも自然発生頻度の範囲内ではあったものの、肝細胞腺腫の増加及び肝細胞腺癌の増加傾向が認められた。

※※【薬　物　動　態】

吸　収

1．健康成人

健康成人の背部に本剤（イミキモドとして約12mg）を1日1回20時間、7日間反復塗布*した。20名中5名で血清中に未変化体が検出された（52～99pg/mL）が、他の15名では定量下限未満（＜50pg/mL）であった[1]。

＊：上記の用法・用量は本剤の承認された用法・用量と異なる。（「用法・用量」の項及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

2．尖圭コンジローマ患者

外性器又は肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者9名の疣贅部位に、本剤の適量を1日1回6～10時間、週3回、最大16週間塗布したとき、4名で血清中に未変化体が検出された（77～344pg/mL）が、他の5名では定量下限未満（＜50pg/mL）であった[2]。

3．日光角化症患者（外国人でのデータ）

日光角化症患者の病変部位に本剤を、1日1回、約8時間、週3回、16週間塗布*したとき、各塗布群における最終塗布時の血清中未変化体の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。また、各塗布群における最終塗布時の尿中への未変化体及び代謝物の合計排泄率（平均値±標準偏差）は、それぞれ、0.18±0.13％、0.24±0.17％及び0.12±0.11％であった[3]。

＊：上記の用法・用量は本剤の承認された用法・用量と異なる。（「用法・用量」の項及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

＜日光角化症患者における最終塗布時の未変化体の血清中薬物動態パラメータ＞

	塗布量（mg/回）	Cmax（pg/mL）	AUC_{0-t}（pg・hr/mL）
顔面群	12.5	120±63（21例）	2,060±1,700（19例）
禿頭部群	25	214±97（7例）	4,890±4,410（8例）
手/前腕群	75	3,530±6,520（17例）	55,400±76,000（17例）

平均値±標準偏差

※※【臨　床　成　績】

●尖圭コンジローマ

外性器又は肛門周囲に疣贅を有する尖圭コンジローマ患者を対象とした基剤塗布群を含む二重盲検用量反応試験において、有意な用量反応性が認められた（p=0.0050）。そのときの5％クリーム群（本剤）の疣贅完全消失率は63.6％（35/55）であり、基剤群の34.0％（18/53）に比し有意に高かった（p=0.0022）[4]。

●日光角化症

日光角化症患者を対象とした二重盲検比較試験において、主要評価項目である経過観察終了時（8週時）の塗布部位における日光角化症病変の完全消失率は以下のとおりであり、基剤群、週2回群、週3回群間に有意な用量反応性が認められた。また、週3回群及び週2回群の完全消失率は基剤群に比べて有意に高く、週3回群の完全消失率は週2回群に比べて有意に高かった[5]。

＜日光角化症病変の完全消失率＞

	基剤群（59例）	週2回群（62例）	週3回群（63例）
完全消失例数	10	23	36
完全消失率	16.9％	37.1％	57.1％
傾向性の検定	p<0.001		
対比較	−	v.s.基剤群p=0.015	v.s.基剤群p<0.001 v.s.週2回群p=0.032

※※【薬　効　薬　理】

イミキモドは主としてIFN−αの産生促進を介したウイルス増殖の抑制及び細胞性免疫応答の賦活化によるウイルス感染細胞の障害により、ウイルス感染に伴う疾患に対して効果を発揮すると考えられている。

1．サイトカインの産生促進

(1)　*In vitro*

ヒト末梢血単核球を用いた実験で、イミキモドはIFN−α、TNF−α、IL−12、IFN−γ等の種々のサイトカイン産生を促進した[6～8]。

(2)　*In vivo*

イミキモドをマウスあるいはラットに塗布することにより、塗布部位の皮膚内IFN−α及びTNF−α濃度が上昇した[8,9]。

2．細胞性免疫応答の賦活化

(1)　*In vitro*

イミキモドはランゲルハンス細胞と混合培養したT細胞からのIFN−γの産生を促進するとともにT細胞の増殖を促進した[10]。

(2)　*In vivo*

イミキモドは単純ヘルペスウイルスを感染させたモルモットへの反復投与により、ウイルス蛋白刺激による末

梢血単核球の増殖及びT細胞活性化の指標であるIL−2産生を促進するとともに、ナチュラルキラー細胞及び細胞障害性T細胞によるウイルス感染細胞に対する障害性を増強した[11,12]。

3．抗ウイルス作用

（1） *In vitro*

DNAウイルス4種及びRNAウイルス9種を宿主細胞に接種した実験で、イミキモドは直接的にはウイルス増殖に影響を及ぼさず、宿主細胞からのIFN−α産生の促進を介してウイルス増殖を抑制した[13〜15]。

（2） 動物感染モデル

DNAウイルス4種及びRNAウイルス5種を感染させた動物（モルモット、マウス、サル）にイミキモドを経皮投与あるいは経口投与することにより、ウイルス感染に伴う病変の発症を抑制した[12,13,15〜19]。

4．トール様受容体に対するアゴニスト活性

単球あるいは樹状細胞に存在し、種々の病原微生物の構成成分を特異的に認識し、免疫応答の誘導に関わる細胞膜受容体であるトール様受容体（TLR−7）遺伝子を導入した細胞を用いた*in vitro*実験で、イミキモドは同受容体に対するアゴニスト活性を示した[20]。

5．臨床薬理試験（外国人でのデータ）

（1） 尖圭コンジローマ患者

尖圭コンジローマ患者を対象とした臨床試験で、本剤を1日1回6〜10時間、週3回、最大16週間塗布したとき、疣贅（ゆうぜい）部位におけるヒトパピローマウイルスのDNA量及び疣贅（ゆうぜい）面積の減少が認められた。基剤塗布群と比較し、本剤塗布群において疣贅（ゆうぜい）部位のIFN−α、IFN−γ等のmRNA量が増加した[21]。

（2） 日光角化症患者

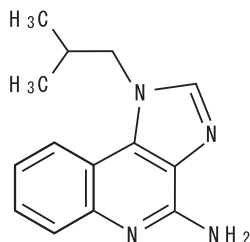
日光角化症患者を対象とした臨床試験で、本剤を1日1回約8時間、週3回、16週間塗布*したとき、塗布開始前と比較して塗布期2週において、日光角化症病変でのCD4、CD8、CD86/CD11c及びTUNEL等の陽性細胞数が増加した[22]。また、本剤を1日1回約8時間、週3回、4週間塗布したとき、日光角化症病変において、TLR遺伝子など自然免疫系の賦活化、ナチュラルキラー細胞及びT細胞の活性化並びにアポトーシスに関連する遺伝子の発現が増加した[23,24]。

＊：上記の用法・用量は本剤の承認された用法・用量と異なる。（「用法・用量」の項及び「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：イミキモド（imiquimod）

化学名：4−amino−1−（2−methylpropyl）−1*H*−imidazo［4,5−*c*］quinoline

構造式：

分子式：$C_{14}H_{16}N_4$

分子量：240.30

性　状：イミキモドは白色〜微黄白色の結晶性の粉末で、2,2,2−トリフルオロエタノールにやや溶けやすく、メタノール及びエタノール（99.5）に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【包　　装】

12包

※※【主要文献】

1） 川島　眞 他：臨床医薬 23（5），363〜369（2007）
2） 持田製薬社内資料（尖圭コンジローマ患者を対象とした国内MTD−39パイロット試験：MTD39−32EGW21）
3） 持田製薬社内資料（日光角化症患者を対象とした海外第Ⅰ相薬物動態検討試験：1402−IMIQ）
4） 中川秀己：日本性感染症学会誌 18（1），134〜144（2007）
5） 持田製薬社内資料（日光角化症患者を対象とした国内MTD−39二重盲検比較試験：MTD3932A21）
6） Wagner, T. L. et al.：Cell. Immunol. 191（1），10〜19（1999）
7） Weeks, C. E. et al.：J. Interferon Res. 14（2），81〜85（1994）
8） 持田製薬社内資料（イミキモドの薬理試験−サイトカインの産生促進−）
9） Imbertson, L. M. et al.：J. Invest. Dermatol. 110（5），734〜739（1998）
10） Burns, R. P. Jr. et al.：Clin. Immunol. 94（1），13〜23（2000）
11） 持田製薬社内資料（イミキモドの薬理試験−細胞性免疫応答の賦活化−）
12） Harrison, C. J. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 38（9），2059〜2064（1994）
13） Harrison, C. J. et al.：Antiviral Res. 10（4−5），209〜223（1988）
14） Chen, M. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 32（5），678〜683（1988）
15） 持田製薬社内資料（イミキモドの薬理試験−抗ウイルス作用−）
16） Bernstein, D. I. et al.：Antimicrob. Agents Chemother. 33（9），1511〜1515（1989）
17） Bernstein, D. I. et al.：Antiviral Res. 20（1），45〜55（1993）
18） Harrison, C. J. et al.：Antiviral Res. 15（4），315〜322（1991）
19） Kende, M. et al.：Adv. Biosci. 68，51〜63（1988）
20） Gibson, S. J. et al.：Cell. Immunol. 218（1−2），74〜86（2002）
21） Tyring, S. K. et al.：J. Infect. Dis. 178（2），551〜555（1998）
22） Ooi, T. et al.：Br. J. Dermatol. 154（1），72〜78（2006）
23） Torres, A. et al.：Br. J. Dermatol. 157（6），1132〜1147（2007）
24） Torres, A. et al.：J. Transl. Med. 5，7（2007）

※※【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社　学術
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160−8515
TEL 03−5229−3906　0120−189−522　FAX 03−5229−3955

N5D

製造販売元

提　　携